FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1003

ANNEE 1966

THÈSE n° 1003

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Marc HOURI

né le 21 septembre 1938 à Tunis (Tunisie)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LE 5,6-DIMETHYLBENZIMIDAZOLE-COBAMIDE COENZYME

ou

DIBENCOZIDE ET SES INDICATIONS

Président : Mr. BARIETY, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Marc HOURI

né le 21 septembre 1938 à Tunis (Tunisie)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LE 5,6-DIMETHYLBENZIMIDAZOLE-COBAMIDE COENZYME

ou

DIBENCOZIDE ET SES INDICATIONS

Président : Mr. BARIETY, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUGAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père et à ma Mère avec toute ma gratitude pour avoir cru à ma vocation et m'avoir permis d'effectuer mes études.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544322_0038

A Monsieur le Professeur BARIETY

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin Chef du Centre de Pneumo-Phtisiologie de l'Hotel Dieu

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Avec notre très respectueuse et déférente reconnaissance pour avoir bien voulu présider le Jury de cette thèse.

Au Professeur Agrégé POULET

Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Pour la bienveillante sollicitude avec laquelle il a bien voulu m'aider à exécuter cette thèse.

Aux Docteurs BROUSSELLE

AUBER

KOLEV

Pour leur dévouement et les soins bienveillants qu'ils ont bien voulu me prodiguer.

INTRODUCTION

Le 5,6 diméthylbenzimidazole-cobamide coenzyme ou dibencozide est un anabolisant protéique non hormonal, dont nous avons étudié les effets dans différents états de dénutrition.

On sait que, depuis de longues années, des thérapeutiques anabolisantes hormonales ont été proposées contre l'anorexie et certaines hypotrophies de l'enfant et du nourrisson. De même ces traitements ont-ils été mis en oeuvre contre l'altération générale de certains tuberculeux ou cancéreux ainsi qu'en gériatrie, dans certaines dénutritions du grand vieillard.

Malheureusement, pour être efficaces, ces anabolisants hormonaux déterminent souvent des troubles secondaires fâcheux.

Le dibencozide semble bien réaliser l'anabolisme protéique escompté, car il intervient dans la synthèse des protides en stimulant l'incorporation des acides aminés dans ces molécules, mais sans entrainer d'effet secondaire en particulier hormonal.

Nous nous proposons, dans la première partie de cette thèse, d'étudier le produit lui-même, ses caractéristiques, sa toxité éventuelle, sa pharmacologie.

La deuxième partie de cette thèse sera consacrée à l'étude de l'action thérapeutique du dibencozide, d'une part en pédiatrie, d'autre part dans certains états de dénutrition survenant chez des cancéreux, chez d'anciens tuberculeux, au cours de l'alcoolisme chronique ou chez certains vieillards.

oOo

PREMIERE PARTIE

GENERALITES

A - FORMULE

Le dibencozide est le 5,6 diméthylbenzimidazole-cobamide coenzyme de formule brute :

$C_{72} H_{100} O_{17} PCo$

Son poids moléculaire est de 1580.

B - PRESENTATION

Il se présente sous la forme de gélules contenant :

Cobamide coenzyme	1000 mcg
Stéarate de magnésium	0,005 g
Lactose q.s.p.	0,25 g

pour une gélule rouge opaque de taille n° 3.

C - ASPECT

C'est une poudre rouge vif, insipide, inodore, très soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et l'éthanol, insoluble dans l'acétone.

D - TOXICITE

a) Aiguë :

- sur la Souris, par voie intra veineuse, la dose de 3 g/Kg n'entraîne pas de mortalité.

Par voie buccale, la dose de 2 g/Kg pendant trois jours n'est pas non plus mortelle.

- sur le Rat : l'administration d'une dose équivalente à 50 fois la dose thérapeutique, pendant cinq jours, n'entraîne ni mortalité ni altérations, aussi bien par voie buccale que par voie parentérale.

b) Chronique :

- chez le Rat : l'administration de 100 mg/Kg, 6 jours par semaine pendant 9 semaines, n'entraîne aucun signe de toxicité.

- chez le Chien : l'administration par voie intra musculaire de 1 mg par Kg et par jour, et par voie buccale de 0,7 mg par Kg et par jour, n'entraînent aucun trouble.

c) Tératogène :

- chez le Rat : des doses allant jusqu'à 10.000 mcg/Kg se sont montrées dépourvues d'action, tant sur la fécondabilité que sur le déroulement de la gestation et l'état du foetus.

- chez le Lapin : la dose de 1000 mcg/Kg n'entraîne non plus aucune anomalie.

d) Anaphylactohène :

- chez le Cobaye, des doses de 120 mg/Kg
- chez le Lapin, des doses de 60 mg/Kg

comme doses sensibilisantes, suivies de 100 mg/Kg comme doses déclenchantes, n'ont entraîné aucun phénomène d'ordre allergique.

Au total, il s'agit d'un produit d'une innocuité totale, dont l'administration peut être largement prescrite, aussi bien chez le prématuré, que chez le vieillard ou la femme enceinte.

E - PHARMACOLOGIE

Le dibencozide est un anabolisant protéique, dont l'avantage majeur est de ne pas être hormonal.

a) in vivo :

- chez le Rat : le métabolisme effectué à l'aide d'un traceur marqué au cobalt 60 a permis de mettre en évidence :

. une élimination lente

. des concentrations tissulaires importantes.

La distribution de la radio activité : après injection intra musculaire de dibencozide marqué, s'effectue à 80 % au niveau du foie et du rein.

b) in vitro :

L'action du dibencozide sur l'incorporation d'un mélange d'acides aminés, dont l'un d'eux, la leucine marquée au Carbone 14, utilisée comme traceur, a été étudiée sur des réticulocytes de Lapin et sur des coupes de foies de Rats.

Au cours de la synthèse, cet acide aminé radio actif s'incorpore dans une chaîne polypeptidique formant la protéine.

Le taux d'incorporation reflète donc la quantité de protéine, en voie de synthèse, ou déjà achevée.

Le mode d'expression de ce taux d'incorporation est l'activité specifique, c'est-à-dire la radio-activité mesurée par milligramme de protéine.

. sur les réticulocytes de Lapin :

Des réticulocytes de Lapin, mis en contact avec des quantités variables de dibencozide, pendant un certain temps, dans un milieu d'incubation renfermant un mélange d'acides aminés, dont l'un d'eux a été marqué au Carbone 14, permet de constater une augmentation de l'incorporation des acides aminés dans les réticulocytes.

Cette augmentation est d'autant plus importante que la quantité de dibencozide utilisée est plus grande. Il n'existe cependant pas de relation précise entre la concentration utilisée et l'importance de la stimulation observée.

Cette stimulation semble assez indépendante du temps de contact préalable à l'incubation.

. sur des coupes de foie de Rat :

On administre à des Rats du dibencozide par voie péritonéale ou buccale. Les animaux sont ensuite sacrifiés, et on prélève leur foie. Des coupes de foie sont alors pratiquées et placées dans un milieu d'incubation renfermant plusieurs acides aminés, dont l'un d'eux a été marqué au Carbone 14.

L'activité spécifique de ces foies de Rats, traités par le dibencozide, a été comparée à celle des foies d'animaux témoins.

On constate une augmentation de l'activité spécifique, qui se manifeste à partir d'une dose de dibencozide de 0,5 mg/Kg, par voie péritonéale. Il semble que l'effet n'augmente pas au-delà de la dose de 2 mg/Kg.

Si le dibencozide est administré par voie buccale, l'augmentation de l'activité se manifeste de façon notable, pour une dose de 1 mg/Kg.

c) in vivo :

L'activité spécifique des protéines plasmatiques chez des animaux ayant reçu un hydrolysat de protéines marquées est mesurée : chez les Rats normaux, le dibencozide augmente l'activité spécifique des protéines plasmatiques.

Cette action se manifeste pour une dose de 0,5 mg/Kg, par voie péritonéale, et ne s'accroit pas si l'on augmente les doses au-delà de 3 mg/Kg.

D'autre part, si on évalue, pour un apport protidique déterminé, l'influence éventuelle du dibencozide administré par voie péritonéale sur l'utilisation par l'animal de cet apport protidique, le taux de protéine choisi (10 %) étant légèrement inférieur au taux optimum et insuffisant pour permettre

la croissance optimale des animaux d'expérience, on constate une augmentation de poids, surtout importante chez les animaux traités à la dose de 500 mcg/Kg.

oOo

Ainsi de par sa faible toxicité aussi bien aiguë que chronique, de par son absence d'action anaphylactogène et tératogène, le Dibencozide peut être prescrit sans danger.

Son administration permet, comme nous l'avons vu, un anabolisme protéique sans effets secondaires hormonaux.

DEUXIEME PARTIE

ESSAIS

1 - Dibencozide et pédiatrie

Les Généralistes comme les Pédiatres connaissent bien l'intérêts des anabolisants protéiques dans l'hypotrophie ou l'anorexie du nourrisson.

Cependant, les anabolisants hormonaux ont des effets secondaires qu'il est difficile de contrôler en pratique pédiatrique. D'où l'intérêt du Dibencozide anabolisant protéique non hormonal, dépourvu de toxicité et d'effets secondaires. Par ailleurs, sa saveur permet de le donner à l'enfant qui l'accepte volontiers mélangé à un peu d'eau, de lait, de bouillie, de confiture.

Raymond DIDIER à Orléans a étudié le Dibencozide pour :

- soit une débilité congénitale dans 11 cas.
- soit une cardiopathie congénitale dans 2 cas.
- soit des vomissements chroniques dans 4 cas.
- soit un état infectieux dans 21 cas.

La posologie quotidienne a été de 2000 gammas, pendant deux semaines en moyenne.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1 - reprise de l'appétit

- très bonne dans 14 cas (37 %)
- bonne dans 12 cas (30 %)

- assez bonne dans 5 cas (13 %)
- nulle dans 5 cas (13 %)

2 - augmentation pondérale

a) dans le mois de traitement

Parmi 16 sujets de 1 à 6 mois, 14 ont pris de 700 à 1200 g.

Les gains de 1100 à 1200 g sont observés chez les plus jeunes, 1, 2 et 3 mois.

Les sujets âgés de 29 mois ont pris 400 g.

b) dans les mois suivants

L'augmentation pondérale est :

- inconnue pour 11 sujets
- inférieure à 300 g dans 22 cas.
- supérieure à 300 g pour 32 cas.

Quant aux résultats envisagés globalement, leur appréciation n'est pas fondée seulement sur l'alpétit et sur la courbe pondérale, mais aussi sur la prise en considération du poids de naissance, car susceptible d'impliquer une débilité, et sur la prise en considération de diverses indications du traitement, selon qu'il s'agit d'un état constitutionnel (hypotrophie ou vomissements), d'une malformation congénitale, d'un incident mineur de la nutrition, ou de la convalescence d'une affection aiguë.

oOo

OBSERVATIONS

Le Dibencozide a également été essayé par le Professeur Agrégé Guy FONTAINE à Lille, sur trente enfants suivis en hospitalisation pour :

1 - Anorexie isolée du nourrison

2 - Insuffisance pondérale d'origine nutritionnelle

3 - Hypotrophie secondaire à :

- une malformation congénitale
- une affection chronique d'origine bronchopulmonaire, cardiaque, rénale ou rhumatismale.

4 - Convalescence de maladie infectieuse

5 - Préparation opératoire

La Posologie a été de 1 à 3 gélules de Dibencozide.

La durée du traitement a été de :

- 4 jours à 7 semaines en hospitalisation
- 1 mois, éventuellement répété après 1 mois d'arrêt en consultation externe.

La surveillance du traitement a porté sur :

- l'appréciation de l'état général
- la courbe pondérale
- la tolérance
- des examens paracliniques :

. recherche de l'albuminurie
. recherche de la glycosurie
. dosage de l'urée sanguine
. numération formule sanguine

LES RESULTATS SONT LES SUIVANTS :

Observation n° 1

D. Asmali - 3 mois 1/2
Hospitalisé pour : torticolis congénital - malformations digitales.
Léger retard pondéral : 4,220 Kg à l'entrée
Dibencozide : une capsule par jour pendant 5 semaines
Le poids est passé à 5,170 Kg, soit une prise de poids de 950 g, alors qu'à cet âge, en 5 semaines, l'accroissement pondéral normal aurait été de 700 g.
La tolérance a été parfaite.
L'éveil psycho moteur a été noté.

Observation n° 2

G... Jean-Michel - 34 mois.
Hospitalisé pour rhino pharyngite avec anorexie et retard pondéral : 9,900 Kg.
En 6 semaines de traitement (dont 4 à domicile), à la dose de 2 capsules par jour, le poids passe à 11,200 Kg, soit un gain de 1,300 Kg.
La tolérance est bonne.

Observation n° 3

G... Monique - 45 mois
Hospitalisée pour affection pharyngée
Poids : 11,600 Kg à l'entrée.
Après 6 semaines de traitement à domicile, à raison de 2 capsules par jour, le poids est de 12,200 Kg. Soit un gain de 600 g.
Bonne tolérance du produit.

Observation n° 4

B... Jasmin - 7 mois.

Hospitalisé pour rachitisme et retard staturo-pondéral.

Avant le traitement, le poids était de 6,200 Kg.

Après une semaine de traitement (Dibencozide 1 capsule par jour), le poids passe à 5,550 Kg.

Observation n° 5

L... Carole - 17 mois.

Hospitalisée pour bilan et traitement d'une hypotrophie.

Poids : 7,240 Kg pour une taille de 71,5 cm.

Cette hypotrophie nutritionnelle est traitée au Dibencozide.

Après 15 jours de traitement, à raison d'une capsule par jour, le poids est passé à 7,670 Kg.

Observation n° 6

B... Brigitte - 5 ans.

Hospitalisée pour bilan et traitement d'une hypotrophie sévère, surtout pondérale.

Poids : 14 Kg pour une taille de 1,02 m.

Après 3 semaines de traitement, à raison de 3 capsules par jour, le poids est de 14,500 Kg.

Bonne tolérance du produit.

Observation n° 7

L... Roger - 4 ans

Hospitalisé pour prolapsus rectal. A noter une insuffisance pondérale : 10 Kg.

Mise en route du traitement :

- Vitamine B_1 injectable, trois fois par semaine pour le prolapsus.
- Association avec le Dibencozide, 3 capsules par jour.

Après 6 semaines de traitement, le poids est de : 12,400 Kg.

Observation n° 8

C... Xavier - 2 ans 1/2

Hospitalisé pour hypotrophie

Enfant atteint d'une encéphalopathie néonatale.

Son poids à l'entrée est de 8,700 Kg.

Après 8 jours de traitement, à raison de deux capsules par jour, le poids est de 8,880 Kg.

Observation n° 9

P... Jean - 27 mois

Hospitalisé pour hypotrophie secondaire à reflux vésico urétéral bilatéral, déjà opéré à 20 mois, mais récidivant.

Le poids à l'entrée est de 7,870 Kg.

Après 6 semaines de traitement, à raison de 2 capsules par jour, le poids est passé à 9 Kg. Soit un gain de 1,130 Kg.

Bonne tolérance du produit.

Observation n° 10

T... Michèle - 15 mois

Hospitalisée pour anorexie et anémie hypochrome.

Le poids à l'entrée est de 6,350 Kg.

Après 15 jours de traitement, à raison d'une capsule par jour, associée à un sel ferreux, l'état clinique s'améliore. L'anémie hypochrome tend à se corriger.

Le poids initial est de 6,780 Kg.

Après 1 mois de traitement, le poids atteint 7,210 Kg. la courbe pondérale poursuit sa progression à domicile.

Observation n° 11

G... Sabine - 26 mois

Hospitalisée pour affectation rhino-pharingée banale.

Enfant hypotrophique pesant 8,170 Kg.
Après 5 jours de traitement à 2 capsules par jour, on note une reprise de l'appétit et une prise pondérale.
Le poids est alors de 8,590 Kg.

Observation n° 12

D... Jean-Pierre - 44 mois
Hospitalisé pour retard staturo pondéral et psychomoteur (2 cm au Geseil).
Le poids est de 11,700 Kg pour une taille de 88 cm.
L'enfant sort plus tôt que prévu.

Observation n° 13

M... Dominique - 14 ans 1/2
Hospitalisé pour bilan allergologique d'un asthme.
Retard pondéral, avec un poids à l'entrée de 28,500 Kg.
Après 15 jours de traitement, à raison de 2 capsules d'Indusil par jour, le poids est passé à 30,040 Kg.
Bonne tolérance du produit.

Observation n° 14

B... Pascal - 8 ans 1/2
Enfant nerveux, sans appétit, présentant un poids à l'entrée de 22,500 Kg.
Après un mois de traitement, à raison de deux capsules d'Indusil par jour, associées à un tranquillisant, le poids passe à 23,200 Kg.

Observation n° 15

A... Olivier - 8 mois
Enfant hospitalisé pour cardiopathie congénitale (atrésie tricuspidienne).
Le poids à l'entrée est de 5,010 Kg, pour une taille de 66 cm.
Après 5 semaines de traitement, à raison de une capsule de dibencozide par jour, le poids est de 5,610 Kg.

Observation n° 16

A... Jean-Pierre - 6 ans

Hospitalisé pour traitement d'une néphropathie glomérulaire post angineuse.

Le poids à l'entrée est de 15,100 Kg.

Après un mois de traitement associant la thérapeutique nécessitée par la néphropathie, et le Dibencozide, à raison de 2 capsules par jour, le poids est passé à 16,150 Kg.

L'état clinique est bon : pas de rétention hydrosaline, les épreuves rénales s'améliorent.

Observation n° 17

L... Eric - 6 mois

Hospitalisé pour gastro entérite.

Enfant déjà hypotrophique, pesant à l'entrée 4,070 Kg.

Après 3 semaines de traitement, à raison d'une capsule de Dibencozide par jour, le poids est passé à 4,830 Kg.

Bonne tolérance du produit.

Observation n° 18

V... Sylvie - 2 mois 1/2

Hospitalisée pour diagnostic de malformations multiples : hydronéphrose, division palatine, fistule anale.

Le poids à l'entrée est de 2,660 Kg.

Après un mois de traitement, à raison d'une capsule d'Indusil par jour, le poids est passé à 3,130 Kg.

Observation n° 19

B... Michel - 3 ans 1/2

Hospitalisé pour hypotrophie importante isolée.

Le poids à l'entrée est de 9,500 Kg.

Après 7 jours de traitement, à raison de 2 capsules d'Indusil par jour, le poids est de 10 kg.

L'enfant rentre dans sa famille avec le même traitement.

Observation n° 20

L... Jeanne - 3 ans 1/2

Hospitalisée pour traitement d'un retard staturo pondéral.

Le poids à l'entrée est de 12,450 Kg.

La recherche étiologique est négative.

Après 12 jours de traitement, à raison de 2 capsules de Dibencozide par jour, le poids est de 12,800 Kg.

Observation n° 21

M... Catherine - 1 an et 4 mois

Hospitalisée pour retard pondéral.

Le poids à l'entrée est de 7,940 Kg.

Après 6 jours de traitement, à raison de 2 capsules de Dibencozide par jour, le poids est de 8,140 Kg.

Observation n° 22

C... Carole - 14 mois

Hospitalisée pour gros retard staturo pondéral.

Le poids à l'entrée est de 4,440 Kg.

Après 7 jours de traitement, à raison d'une capsule de Dibencozide par jour, on note une reprise de l'appétit et du poids : 4,540 Kg.

La tolérance du produit est bonne.

Observation n° 23

D... Patrick - 11 ans

Hospitalisé pour traitement d'une méningite virale.

Le poids à l'entrée est de 27,200 Kg.

Après 8 jours de traitement, à raison de 3 capsules d'Indusil par jour, le poids est de 28 Kg.

Observation n° 24

L... Bertrand - 2 ans

Consulte pour un retard pondéral et des troubles de l'appétit.

Son poids à l'entrée est de 9,200 Kg.

Après 2 traitements d'un mois, séparés par un mois d'intervalle, à raison de 2 capsules d'Indusil par jour, et un tranquillisant associé, le poids est de 11,500 Kg.

Tolérance parfaite du produit ; état général excellent.

Observation n° 25

D... Marie-Madeleine - 15 ans

Hospitalisée pour déficience pondérale post pubertaire

Le poids lors de la première consultation est de 43,200 Kg.

Après 35 jours de traitement, à raison de 2 capsules d'Indusil par jour, le poids est passé à 45,700 Kg.

Bonne tolérance du produit. Continuation plus harmonieuse de la croissance. Equilibre neuro-végétatif retrouvé, grâce à l'association d'un traitement tranquillisant à doses filées.

En conclusion, sur 30 enfants atteints d'hypotrophie ou de retard staturo pondéral de causes diverses, on a obtenu 5 échecs du traitement, mais 25 fois une action favorable du Dibencozide en amélioration de l'état général et prise de poids.

ACTION DU DIBENCOZIDE CHEZ LES CANCEREUX

30 observations ont été retenues par A. LACHAIZE, qui a utilisé le Dibencozide chez 30 malades porteurs d'une tumeur néoplasique de la sphère O.R.L., inopérable, donc soumise à la roengtenthérapie.

Les observations ont porté sur :

- 20 épithéliomas du larynx
- 6 épithéliomas de la langue
- 3 épithéliomas de l'amygdale
- 1 épithélioma de l'oesophage

La radiothérapie a été effectuée à raison de 36 séances de 200 r, pendant 6 semaines.

La posologie du Dibencozide a été de 3 capsules par jour, pendant 6 semaines.

Les résultats ont été les suivants :

- 3 malades étaient dans des états précaires, porteurs de lésions continuant à évoluer, et d'adénopathies très volumineuses, voire fistulisées, entraînant :
  - des hémorragies
  - une anémie intense
  - des surinfections broncho pulmonaires de leurs trachéotomies.

Dans ces trois cas, on ne retrouve pas de résultats notables.

- Les autres malades, par contre, ont bénéficié de la thérapeutique par une reprise de l'appétit et une amélioration de l'état général : résultats objectivés par la prise de poids de presque tous les malades, allant de 1 Kg à 7,5 Kg, avec une moyenne de plus de 3 Kg pour 27 malades.

- Chez tous les malades d'autre part, le taux des protides sanguins a augmenté dans des proportions intéressantes, progressant de 3 à 12 g/litre, avec une moyenne de 6 g environ. Ce qui, compte tenu de la deshydratation primitive, représente une amélioration nette du potentiel azoté.

- L'urée sanguine s'est abaissée, voire normalisée, chez tous les malades ; mais ceci était en rapport avec la reprise des ingestions liquidiennes et le rétablissement de la diurèse.

- L'urée urinaire, reflet de l'élimination des déchets azotés, a vu son chiffre par litre baisser dans tous les cas. Cette baisse de l'élimination azotée traduit à la fois l'arrêt du catabolisme protidique et une augmentation de l'anabolisme protidique.

- Le résultat le plus important est en fait la façon dont les malades ont supporté leur traitement radiothérapique.

En effet, chez ces malades d'hôpital, porteurs de tumeurs volumineuses évoluant depuis longtemps, ayant nécessité dans la plupart des cas une trachéotomie, voire une gastrostomie, la radiothérapie au niveau de la région céphalique est quelquefois mal supportée.

Le mal des Rayons survient vers le 8e jour, nécessitant un arrêt de la radiothérapie, ce qui compromet évidemment l'efficacité du traitement.

Or, le Dibencozide aurait comme principal avantage de diminuer la fréquence, et surtout l'intensité du mal des rayons.

Sur 30 malades, la radiothérapie n'a dû être interrompue que dans un seul cas : tous les autres malades ayant supporté leur traitement aux doses et durée habituelles.

Le Dibencozide a, semble-t-il, permis à ces malades de passer le cap de la 8e à la 10e séance.

En conclusion chez 30 malades atteints de cancer oesophage laryngé inopérable, on a noté 3 échecs du traitement. Dans les 27 autres, on a obtenu un gain de poids de plusieurs Kg, ainsi qu'une augmentation de la protidémie et surtout une bien meilleure tolérance à la radiothérapie.

ACTION DU DIBENCOZIDE CHEZ D'ANCIENS TUBERCULEUX

L'étude a porté, dans le service du Professeur Agrégé FOULET, sur 6 observations concernant des sujets atteints d'importantes tuberculoses pulmonaires anciennes, actuellement guéries avec un minimum d'images cicatricielles résiduelles.

On observe chez ces sujets, suivis depuis longtemps, des périodes d'altération générale transitoire.

C'est à l'occasion d'une de ces périodes d'asthénie qu'a été utilisé le Dibencozide.

Chez 4 patients, ce médicament a eu un effet bénéfique incontestable et rapide, avec disparition de l'altération générale.

En outre, dans 3 de ces 4 cas, a été observée une prise de poids de 2 kg pour un poids initial de 53 kg, et de 2 kg pour un poids initial de 61 kg.

Ce gain pondéral a toujours été assez rapide, survenant au décours de la première quinzaine de prise de médicament.

Les deux autres anciens tuberculeux, à l'opposé des cas précédents, étaient atteints depuis quelques années d'une insuffisance respiratoire progressive déjà importante, et entraînant une dyspnée dès le premier étage

Chez ces deux malades, le Dibencozide, à la dose de 4 capsules par jours pendant un mois, a eu un excellent effet sur l'asthénie et même le poids, le premier malade ayant repris 3 Kg en un mois, le second 4 Kg.

Ainsi, le Dibencozide provoque chez les anciens tuberculeux une disparition de l'asthénie, de l'amaigrissement et de l'anorexie.

Citons quelques observations recueillies par WAREMBOURG et DELEMEZ (Lille) :

Observation n° 1

G... Robert - 69 ans

Hospitalisé pour le bilan d'une altération de l'état général, secondaire semble-t-il à une tuberculose torpide du sommet droit, bien que la sédimentation globulaire soit peu accélérée.

Le malade prend 2 capsules par jour de Dibencozide, d'abord isolément, puis associé par la suite à un traitement tuberculostatique.

La durée de la cure est de 49 jours.

Le traitement est parfaitement toléré, et très rapidement on note une amélioration parallèle de l'état général et de l'appétit, avec reprise du poids et disparition de l'asthénie, alors que l'aspect radiologique demeure inchangé.

Observation n° 2

D... Henri - 54 ans

Présentant des séquelles tuberculeuses de l'apex droit, est hospitalisé pour le bilan d'une altération de l'état général, avec amaigrissement.

Le bilan clinique et paraclinique, endocrinien en particulier, se révèle normal.

Sous l'influence de 3 capsules de Dibencozide par jour, on note une amélioration spectaculaire de l'état général.

Reprise de l'appétit et du poids (1,300 Kg en 10 jours).

Observation n° 3

M... Lijezid - Homme de 26 ans

Atteint de dilatation bronchique, secondaire à une tuberculose.

Il reçoit 3 capsules de Dibencozide par jour, pendant 15 jours.

On note une nette amélioration de l'asthénie et de l'anorexie, et le poids passe de 61,2 à 62 Kg.

La tolérance du produit est excellente.

Observation n° 4

S... Saïdoni - Homme de 25 ans.

Atteint de primo infection, reçoit 3 gélules de Dibencozide par jour, pendant 15 jours.

Outre une amélioration de l'état géénral, le poids passe de 55,8 à 59 Kg en 15 jours.

En conclusion, chez d'anciens tuberculeux guéris ou chez des sujets atteints de discrets troubles le Dibencozide s'est montré favorable.

AUTRES INDICATIONS DU DIBENCOZIDE

1 - Gériatrie

Sept malades ont été traités dans le Service du Professeur POULET. Tous étaient âgés de 70 ans ou davantage, avec une moyenne d'âge supérieure à 77 ans.

Ils présentaient un état de dénutrition avancée en rapport avec :

- leur âge
- leur condition sociale
- leur état physique, en particulier : souvent une bouche édentée.

Chez ces sujets, la prescription du Dibencozide ne se solda que par un seul échec. Encore s'agissait-il d'une femme de 78 ans, dont l'accélération considérable de la vitesse de sédimentation faisait craindre par ailleurs une affection maligne, et dont l'hospitalisation fût jugée nécessaire.

De toute façon, hormis ce cas particulier, tous ces vieillards signalèrent une grande amélioration de l'appétit, de l'état général, de leur sensation subjective de bien être, et on observa chez 4 d'entre eux une prise de poids de 1 à 4 Kg.

2 - Alcoolisme

Cinq alcooliques ont été traités par le Dibencozide à la consultation de médecine de l'hôpital Tenon.

Ils avaient tous des signes d'imprégnation éthylique : faciès, trémulations, gros foie dur à bord tranchant. Aucune de ces cirrhoses n'était décompensée, En revanche, tous ces malades souffraient d'anorexie, de pituites, de gastralgies, de diarrhée et d'amaigrissement.

Deux fois, coexistait une polynévrite.

Tous reçurent 3 capsules d'Indusil par jour pendant un mois et chez tous, on nota une reprise de l'appétit, une amélioration de l'état général, et trois fois la prise de 1,100 à 2 Kg.

Chez les alcooliques, la prise de poids n'est donc pas spectaculaire, mais l'amélioration de l'appétit et de l'état général est constante.

3 - Dénutrition

Au service de Pneumo-phtisiologie du C.H.R. de Caen, le Dibencozide a été essayé sur 22 malades âgés de 8 à 70 ans.

La moyenne d'âge était de 35 ans environ.

Il s'agissait de malades atteints de :

- tuberculose pulmonaire à différents stades d'évolution, 12 cas.
- cancer du poumon : 1 cas
- cancer du rein (sympathoblastome chez un enfant de 8 ans) : 1 cas.
- cachexie : 3 cas
- anorexie chez un tuberculeux guéri et chez un enfant de 11 ans : 2 cas.
- néphrite guérie (enfant de 8 ans) : 1 cas

- colibacillose : 1 cas

- cirrhose ascitique : 1 cas

Plusieurs malades ont reçu en même temps que le Dibencozide un régime hyperprotidique :

- soit hyperprotidine aux repas
- soit trophysan intra-veineux
- soit régime équilibré mais hypercalorique

La dose de Dibencozide utilisée a été en moyenne de deux capsules par jour pour les enfants, et de quatre pour les adultes. Mais parfois, ont été administrées jusqu'à 6 capsules par jour.

La durée du traitement a été en moyenne de 3 semaines.

Les résultats ont été appréciés en se basant sur :

- la tolérance du médicament
- l'effet sur l'état général
- les signes objectifs
- l'effet sur l'appétit

    - poids avant et après traitement
    - protides totaux avant et après traitement

Dans l'ensemble, cette étude a fait ressortir que :

- le Dibencozide est parfaitement bien toléré dans 20 cas sur 22 (gastralgies dans deux cas).

Jamais n'ont été constatés de signes de virilisation, ce qui ne saurait surprendre, le Dibencozide n'étant pas de nature hormonale.

- L'action sur l'état général est difficile à apprécier : elle semble nette dans cinq observations, mais se manifeste au minimum après une semaine de traitement.

- Son effet sur l'appétit paraît intéressant chez certains tuberculeux.

- Le Dibencozide a permis le plus souvent aux malades de reprendre du poids. Certains sont restés insensibles au médicament, mais la plupart des malades ont grossi, certains même très rapidement alors que leur appétit n'avait apparemment pas changé.

Les prises de poids ont pu atteindre 5 Kg en 3 semaines.

- L'augmentation du taux des protides a été le plus souvent très nette : le chiffre normal a pu même parfois être dépassé, et il a semblé d'une part que là où le taux des protides montait, le poids augmentait également, et que d'autre part, la prise de poids était souvent importante dans les mois qui suivaient l'arrêt du traitement, en particulier chez les malades dont le taux des protides avait augmenté.

- Par ailleurs, la présentation du Dibencozide en capsules dosées à 1000 mcg a semblé intéressante, car il a été possible, en cas d'alimentation par sonde, d'extraire la poudre contenue dans la capsule, et de la mélanger à l'alimentation.

QUELQUES OBSERVATIONS CONFIRMENT D'AILLEURS CES FAITS

Observation n° 1

Cancer bronchique.

La tolérance du produit s'est montrée parfaite, mais les effets généraux n'ont guère été spectaculaires.

L'appétit s'est amélioré en deux semaines, tandis que le taux des protides passait de 68 à 68,5 g/litre, et que le poids atteignait 51,800 Kg , pour un poids initial de 51,200 Kg.

Observation n° 2

Cancer du rein.

La tolérance a été excellente.

L'état général s'est amélioré, tandis que l'anorexie ne disparaissait pas totalement.

Le taux des protides passait de 70 à 76 g/litre en quatre semaines.

Observation n° 3

Néphrite.

La tolérance a été bonne.

L'état général, de même que l'appétit, se sont améliorés.

Le poids est passé de 20,6 à 21,1 Kg en trois semaines.

Observation n° 4

Tuberculose chez un diabétique.

La tolérance a été excellente, mais on n'a pas noté d'amélioration de l'état général.

L'appétit ne s'est pas modifié, mais le poids est cependant passé de 69,2 à 70,8 Kg en 2 semaines.

Observation n° 5

Dénutrition sans étiologie apparente.

La tolérance et les effets généraux sont bons, mais l'anorexie persiste.

Le taux des protides passe de 69,5 à 74 g/litre en 3 semaines et le poids de 40,1 à 45 Kg.

Observation n° 6

Maigreur.

La tolérance est excellente.

L'appétit reprend, sans très nette amélioration de l'état général.

La protidémie passe de 66,5 à 72 g/litre en trois semaines, et le poids de 54 à 55 Kg.

ACTION DU DIBENCOZIDE CHEZ LES SURMENES ET PSYCHOPATHES

Douze malades ont répondu à cette indication.

Il s'agissait de sujets, ou bien en excellent état, ou bien amaigris ou inquiets, anxieux, hypochondriaques, souffrant d'asthénie sans substratum organique, de troubles digestifs purement fonctionnels, d'algies variées sans organicité.

Chez de tels malades, le Dibencozide s'est montré d'une efficacité inégale.

Six d'entre eux n'en ont tiré aucun bénéfice.

Six, en revanche, ont signalé une amélioration de l'état général, avec pour trois d'entre eux, la prise d'un à deux kilogs.

oOo

CONCLUSIONS

1 - Le Dibencozide apparait donc bien comme un anabolisant protéique, non hormonal, efficace et sans effets secondaires.

2 - Son étude toxicologique montre chez l'animal l'absence de toute toxicité aiguë, chronique, tératogène ou anaphylactogène. Cette absence de toxicité chez l'animal se retrouve chez l'homme et chez l'enfant, l'administration de Dibencozide ne déterminant jamais chez eux aucun accident de quelqu'ordre que ce soit.

3 - L'étude pharmacologique du produit à partir de Dibencozide ou d'acides aminés marqués confirme l'action anabolisante et eutrophique de ce médicament.

4 - Cliniquement, chez l'enfant et le nourrisson hypotrophique ou en déficience staturo-pondérale le Dibencozide a un effet bénéfique certain dans 70 % des cas.

5 - De même chez l'adulte on observe un bienfait de l'administration de ce médicament dans 90 % des cas chez les cancéreux inopérables, chez 90 % des tuberculeux guéris mais présentant une altération de l'état général, chez 90 % des alcooliques dénutris, dans 100 % des cas de dénutrition d'origine variable et chez 100 % des grands vieillards dénutrés.

6 - En conclusion, le Dibencozide apparaît bien comme un anabolisant protéique non hormonal sans toxité, parfaitement bien toléré, et sans aucun effet secondaire.

Les indications sont multiples dans tous les états de déficience physique, de l'enfant hypotrophique au grand vieillard dénutré avec un pourcentage total d'efficacité et de bénéfice de l'ordre de 85 %.

Vu le Président de Thèse

Pr. BARIETY

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

P. M. BERNARD - P. RICHEZ et C. POUILLOUX

Utilisation du 5,6 diméthylbenzimidazole cobamide coenzyme (Indusil) chez 31 malades adultes
Semaine Thérapeutique - Novembre 1965

COULOMBIER

Intérêt de l'Indusil dans le traitement des états de dénutrition.
Cahiers de Bibliographie Thérapeutique Française - Décembre 1965

RAYMOND DIDIER

Essais du 5,6 diméthylbenzimidazole cobamide coenzyme chez le nourrisson
Gazette Médicale de France - février 1966

G. FONTAINE et Ch. CARTIER

Action eutrophiante de l'Indusil en Pédiatrie
Mouvement Thérapeutique - Janvier 1966

A. LACHAIZE

Essai d'un anabolisant chez les malades cancéreux soumis à la radiothérapie conventionnelle.
Semaine des Hôpitaux - Novembre 1965

- J. POULET et Cl. GAUTHIER GIGNOUX

Action anabolisante du dibencozide
Etude portant sur 38 malades
Vie Médicale - Février 1966

SEGUIN et DIAKITE

A propos de quelques essais cliniques de l'Indusil en Pédiatrie
Génie Médical - Janvier 1966

H. WAREMBOURG et M. DELOMEZ

Résultats de l'expérimentation clinique du 5,6 diméthylbenzimidazole cobamide coenzyme (Indusil). A propos de 25 observations.
Lille Médicale - Juin, Juillet 1966

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18 — 93
535 : 18 — 62